

doi : 10.52485/19986173_2021_3_13
УДК 616.248–053.2

Потапова Н.Л., Смоляков Ю.Н.

ИНФОРМАТИВНОСТЬ ROC-АНАЛИЗА В ОПРЕДЕЛЕНИИ ПРЕДИКТОРОВ ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 672000, г. Чита, ул. Горького 39а

Цель исследования. В статье рассмотрен аналитический подход к определению диагностической ценности и пороговых уровней ростовых факторов, необходимых для принятия диагностических решений о тяжести течения бронхиальной астмы у детей.

Материалы и методы. У 95 пациентов с бронхиальной астмой разной степени тяжести и 24 детей группы контроля определены концентрации трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (TGF $\beta 1$) и эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF-A). Диагностические значения изучаемых факторов проанализированы в ходе ROC-анализа и представлены в виде ROC-кривой.

Результаты и их обсуждение. Наибольшая концентрация ростовых факторов регистрировалась при тяжелом течении БА (р). В ходе ROC-анализа установлены пороговые значения для TGF $\beta 1$ – 106,2 пг/мл и VEGF-A – 59,2 пг/мл, уточнена информативность каждого показателя. Наибольшей диагностической значимостью обладает эндотелиальный фактор роста сосудов.

Заключение. ROC-анализ помогает оценить значимость диагностических медицинских технологий, что позволяет усовершенствовать алгоритм диагностики заболеваний.

Ключевые слова: ROC-анализ, бронхиальная астма, ростовые факторы.

Potapova N. L., Smolyakov Yu. N.

INFORMATIVE VALUE OF ROC ANALYSIS IN DETERMINING PREDICTORS OF SEVERE BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN

Chita State Medical Academy, 39a, Gorky's street, Chita, Russia, 672000

The purpose of the study. The article considers an analytical approach to determining the diagnostic value and diagnostically significant threshold levels of growth factors in severe bronchial asthma in children.

Materials and methods. Concentrations of transforming growth factor B1 and endothelial vascular growth factor were determined in 95 patients with bronchial asthma of varying severity and 24 children of the control group. The diagnostic values of the studied factors were analyzed in the course of the ROC analysis and presented in the form of an ROC-curve.

Results and discussion. The highest concentration of growth factors was recorded in severe bronchial asthma (p). During the ROC analysis, the threshold values for TGF $\beta 1$ - 106.2 pg/ml and VEGF-A – 59.2 pg/ml were established, and the information content of each indicator was clarified. The endothelial vascular growth factor has the greatest diagnostic significance.

Conclusion. ROC analysis helps to assess the importance of diagnostic medical technologies, which allows you to improve the algorithm for diagnosing diseases.

Key words: ROC analysis, bronchial asthma, growth factors.

Тяжелая бронхиальная астма является предметом пристального внимания пульмонологов и аллергологов в связи с высоким риском неконтролируемого течения, развития осложнений и низкого качества жизни детей. Наиболее неблагоприятным в прогностическом плане для течения бронхиальной астмы является ремоделирование дыхательных путей, приводящее к развитию фиксированной обструкции с необратимыми вентиляционными нарушениями [1].

К настоящему времени накоплено достаточное количество научно-исследовательских работ по вопросу репозиции экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ), свидетельствующих о вовлечении во внеклеточный гомеостаз множества молекул, выступающих индикаторами ремоделирования.

Шеддинг эпителия, гиперплазия бокаловидных клеток, субэпителиальный фиброз и гиперплазия гладкомышечных элементов наиболее выражены при тяжелой астме, при этом одним из индукторов ремоделирования внеклеточного матрикса выступает высвобождение ангиогенных медиаторов и факторов роста.

Несмотря на научно доказанные данные участия перечисленных факторов в структурной дезорганизации бронхов, сложно достоверно определить их диагностическую значимость в оценке процесса ремоделирования внеклеточного матрикса.

Подбор информативных показателей перестройки ЭЦМ возможен только при интегральном аналитическом подходе, обеспечивающем учет специфичности и чувствительности диагностических параметров [2, 3, 4].

Цель исследования: определить диагностическую значимость и пороговые значения эндотелиального фактора роста сосудов, трансформирующего фактора роста $\beta 1$ при тяжелой бронхиальной астме у детей.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 95 детей, больных бронхиальной астмой и 24 индивида 2 группы здоровья. Медиана возраста пациентов с БА составила $9,3 \pm 2,3$ года. В исследование не включались пациенты с обострением и состоянием декомпенсации хронических заболеваний, психическими расстройствами, пациенты, отказавшиеся от участия в исследовании.

Всем пациентам проведено традиционное комплексное обследование, определены сывороточные уровни эндотелиального фактора роста сосудов, трансформирующего фактора роста $\beta 1$.

На основании полученных результатов обследования для проведения статистического анализа и оценки диагностической значимости изучаемых показателей для тяжелой бронхиальной астмы в когорте обследуемых пациентов выделено 2 клинические группы: 1 группа – пациенты с нетяжелым течением астмы (в эту группу объединены пациенты с БА легкой и среднетяжелой степени) – 39 пациентов; 2 группа – группа больных с тяжелой астмой (32 ребенка).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программного специализированного языка программирования R версии 4.0.5. Количественные характеристики признаков были представлены медианой (Me, Q2 – второй квартиль), первым и третьим квартилем (Q1 и Q3 соответственно). Для расчета пороговых значений и диагностической эффективности показателей, имеющих предикторную ценность, проводился ROC-анализ [5, 6]. При построении ROC-кривой происходит изменение величины (порога) исследуемого фактора при принятии решения о состоянии пациента (тяжелое/нетяжелое) и на заданном пороге по экспериментальным данным рассчитывается чувствительность и специфичность предсказания. Цикл испытания начинается с 0% чувствительности, 100% специфичности и заканчивается при 100% чувствительности, 0% специфичности. В ходе этой процедуры строится ROC-кривая и определяется точка баланса чувствительности/специфичности, в которой эти показатели максимальны. Полученная в этой точке величина исследуемого признака может считаться оптимальной величиной принятия диагностического решения. Оценка эффективности предсказания проводили по экспертной шкале значений площади под ROC-кривой (Area Under Curve). Значение рядом с пороговой точкой представлено в формате: порог (Sp – специфичность; Se – чувствительность). Корректность оценки результатов классификации оценивалась при помощи индекса Юдена ($=2 * AUC - 1$). Чем больше значение индекса Юдена, тем выше диагностическая ценность показателя [7, 8, 9, 10].

Результаты и их обсуждение.

Трансформирующий фактор роста $\beta 1$. При сравнительном анализе у обследуемых с тяжелой БА зафиксировано повышение концентрации трансформирующего фактора роста $\beta 1$ практически в 3 раза в сравнении со здоровыми индивидами (105,9 [ДИ 38,4-142,3] и 39,3 [ДИ 26,4-111,4] пг/мл соответственно) и в 1,7 раза против аналогичного параметра лиц 1 группы (60,0 [ДИ 16,6-103,5] пг/мл) ($p < 0,01$). Полученные результаты могут отражать индукцию субэпителиального фиброза вследствие активации TGF $\beta 1$ и повышенного отложения коллагенов

I, III и V, фибронектина, тенасцина и ламинина у астматиков в сравнении со здоровыми людьми. Образование метаболически активных миофибробластов также инициируется трансформирующим фактором роста- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) за счет структурной дезинтеграции эпителия с эпителиально-мезенхимальным переходом и последующей трансформацией фибробластов.

Фактор роста эндотелия сосудов. Для пациентов с бронхиальной астмой характерна значительная неоваскуляризация, коррелирующая с тяжестью заболевания и объемом форсированного выдоха за первую секунду. Ангиогенез подслизистой оболочки инициируется состоянием локальной гипоксии в дыхательных путях за счет бронхообструктивного синдрома и в последующем ингибированием апоптоза эндотелиальных клеток сосудов эндотелиальным фактором роста сосудов и новообразованием капиллярных трубок за счет миграции перicyтов, стимулируемой ангиопоэтинами.

Анализ процессов неоангиогенеза проводился методом определения уровня фактора роста эндотелия сосудов (VEGF-A) в сыворотке крови. Уровень VEGF-A у здоровых индивидуумов составил 42,4 пг/мл, составив 38,7% от концентрации сосудистого фактора у пациентов с тяжелым течением астмы – 109,5 пг/мл. У детей с нетяжелыми вариантами течения астмы аналогичный показатель превышал значения контрольной группы в 2 раза ($p < 0,01$). **Полученные результаты подтверждают активное участие фактора роста эндотелия в васкуляризации, наиболее выраженной при тяжелой БА.**

Диагностическую значимость TGF- $\beta 1$, VEGF-A определяли посредством ROC-анализа: на квадратной диаграмме для каждого биомаркера строили ROC-кривую, определяли пороговую точку отсечения с максимальной специфичностью и чувствительностью теста при ее использовании, а также площадь под ROC-кривой – AUC (Area Under Curve).

На рисунке 1 продемонстрированы данные ROC-кривой для TGF- $\beta 1$ со значением пороговой точки (cut-off point), специфичность и чувствительность в этой точке. Определением диагностической значимости TGF- $\beta 1$ явился показатель чувствительности, равной 68,8% и специфичности – 64,3%. Площадь под ROC-кривой – AUC (Area Under Curve) TGF- $\beta 1$ составила 70,3% (0,703). Таблица координат ROC-кривой позволяет более точно избрать сочетание чувствительности – 0,688 (68,8%) и 1-специфичности – 0,357 (специфичность 0,643 или 64,3%), определившие диагностическую пороговую величину для тяжелой БА – точку отсечения – 106,20 пг/мл.

Точка отсечения 106,20 пг/мл (уровень трансформирующего фактора роста $\beta 1$) является пороговым диагностическим значением, свидетельствующем о высокой вероятности тяжелого течения бронхиальной астмы. Значение ниже 106,20 пг/мл свидетельствует о низком прогнозе формирования тяжелой бронхиальной астмы, выше 106,20 пг/мл ассоциируется с тяжелой бронхиальной астмой. Индекс Юдена для данного показателя равен 0,406.

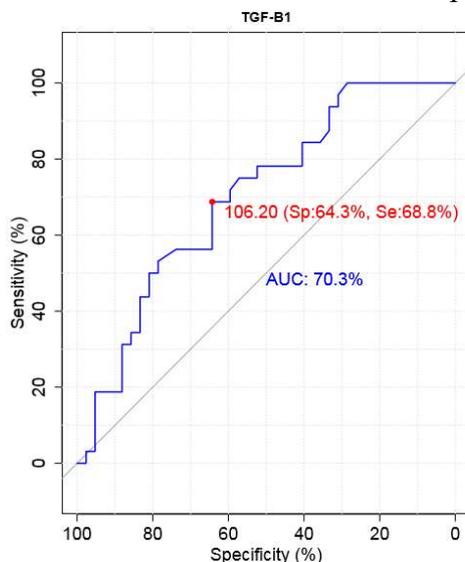


Рис. 1. ROC-кривая трансформирующего фактора роста $\beta 1$ в диагностике тяжелой бронхиальной астмы: Se – чувствительность, Sp – специфичность, AUC – Area Under Curve.

Диагностическое пороговое значение эндотелиального фактора роста сосудов для тяжелого течения астмы у детей равно 59,20 пг/мл, при этом отмечалось повышение чувствительности и незначительное снижение специфичности в сравнении с предыдущим показателем – Se составила 81,2% и Sp – 61,9% (рис.2). Площадь AUC составила 74,6% (0,746), что соответствует хорошему качеству регрессионной модели. Индекс Юдена составил 0,491.

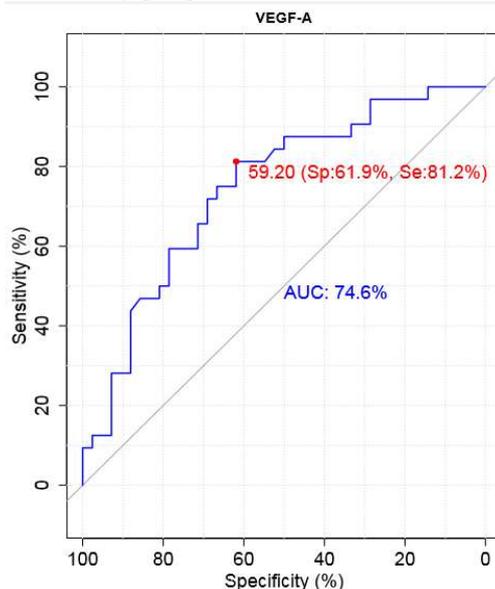


Рис. 2. ROC-кривая эндотелиального фактора роста сосудов в диагностике тяжелой бронхиальной астмы: Se – чувствительность, Sp – специфичность, AUC – Area Under Curve.

Оценка информативности диагностических параметров была проведена по площади под ROC-кривой (area under curve – AUC): $AUC \geq 90\%$ – выдающаяся информативность; $80\% \leq AUC < 90\%$ – высокая информативность; $70\% \leq AUC < 80\%$ – средняя информативность; $50\% < AUC < 70\%$ – незначительная информативность; $AUC \leq 50\%$ – плохая (неудовлетворительная) информативность.

Согласно проведенному ROC-анализу мы можем сделать вывод о средней достоверности прогноза тяжелой астмы такого предиктора, как TGF- β 1. Данный факт можно объяснить многокомпонентным взаимодействием и вовлечением разных молекул в патогенез тяжелого течения заболевания.

Для эндотелиального фактора роста сосудов диагностическим пороговым значением тяжелого течения бронхиальной астмы явилось 59,2 пг/мл. Сравнение площади AUC под каждой ROC-кривой подтвердило более высокую информативность эндотелиального фактора роста, что свидетельствует о большей чувствительности, высоком уровне корректности оценки диагностической значимости и предпочтительном выборе данного предиктора при диагностике тяжести бронхиальной астмы у детей.

На данном примере мы показали, что ROC-анализ позволяет уточнить специфичность и чувствительность изолированных диагностических параметров. Следует отметить, что данный статистический метод совершенствует оценку диагностических возможностей комплекса критериев и специализированных шкал.

Таким образом, ROC-анализ помогает выявить наиболее значимые для диагностики критерии. Эндотелиальный фактор роста сосудов можно использовать в качестве диагностического теста для дифференцированной оценки тяжелых форм бронхиальной астмы у детей.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование никем не финансировалось.

Вклад авторов в работу:

Потапова Н.Л. – 50% (планирование и проведение научно-исследовательской работы, ответственность за целостность частей рукописи).

Смоляков Ю.Н. – 50% (доработка рукописи, окончательное утверждение для публикации, ответственность за целостность частей рукописи).

Список литературы:

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2019. - Access mode: www.ginasthma.com.
2. Корнеенков А.А., Рязанцев С.В., Вяземская Е.Э. Вычисление и интерпретация показателей информативности диагностических медицинских технологий. Медицинский совет. 2019.20.45-51. doi: 10.21518/2079-701X-2019-20-45-51.
3. Старовойтов В.В., Голуб Ю.И. Сравнительный анализ оценок качества бинарной классификации. Информатика. 2020. 17(1). 87-101.
4. Бударова К.В., Шмаков А.Н., Сирота С.И. Возможности ROC-анализа в интенсивной терапии новорожденных. Медико-фармацевтический журнал «Пульс». 2017. 19(6). 88-92.
5. Григорьев С.Г., Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В. Роль и место логистической регрессии и ROC-анализа в решении медицинских диагностических задач. Журнал инфектологии. 2016. 8(4). 36-45.
6. Hughes G., Kopetzky J., McRoberts N. Mutual Information as a Performance Measure for Binary Predictors Characterized by Both ROC Curve and PROC Curve Analysis. Entropy (Basel). 2020 Aug 26.22(9). 938. doi: 10.3390/e22090938.
7. Saad M., Lee I. H. Leveraging hybrid biomarkers in clinical endpoint prediction. BMC Med Inform Decis Mak.2020. 20(1). 255. doi: 10.1186/s12911-020-01262-3.
8. Li M., Yang T., He R., Li A., Dang W., Liu X., Chen M. The Value of Inflammatory Biomarkers in Differentiating Asthma-COPD Overlap from COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2020 Nov 20. 15. 3025-3037. doi: 10.2147/COPD.S273422.
9. Hughes G. Entropy (Basel). On the Binormal Predictive Receiver Operating Characteristic Curve for the Joint Assessment of Positive and Negative Predictive Values. 2020. May 26. 22(6). 593. doi: 10.3390/e22060593.
10. Brindisi G., De Vittori V., De Nola R., Di Mauro A., De Castro G., Baldassarre M. E., Cicinelli E., Cinicola B., Duse M., Zicari A. M. The Role of Nasal Nitric Oxide and Anterior Active Rhinomanometry in the Diagnosis of Allergic Rhinitis and Asthma: A Message for Pediatric Clinical Practice. J Asthma Allergy. 2021. 14. 265-274. doi: 10.2147/JAA.S275692.

References:

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2019. - Access mode: www.ginasthma.com.
2. Korneenkov A.A., Ryazantsev S.V., Vyazemskaya E.E. Calculation and interpretation of indicators of informativeness of diagnostic medical technologies. Meditsinskiy sovet. 2019.20.45-51. doi: 10.21518/2079-701X-2019-20-45-51. in Russian.
3. Starovoytov V.V., Golub Yu.I. Comparative analysis of quality assessments of binary classification. Informatika. 2020. 17(1). 87-101. in Russian.
4. Budarova K.V., Shmakov A.N., Sirota S.I. Possibilities of ROC-analysis in intensive care of newborns. Mediko-farmatsevticheskiy zhurnal «Pul's». 2017. 19(6). 88-92. in Russian.
5. Grigor'ev S.G., Lobzin Yu.V., Skripchenko N.V. The role and place of logistic regression and ROC analysis in solving medical diagnostic problems. Zhurnal infektologii. 2016. 8(4). 36-45. in Russian.
6. Hughes G., Kopetzky J., McRoberts N. Mutual Information as a Performance Measure for Binary Predictors Characterized by Both ROC Curve and PROC Curve Analysis. Entropy (Basel). 2020 Aug 26.22(9). 938. doi: 10.3390/e22090938.
7. Saad M., Lee I. H. Leveraging hybrid biomarkers in clinical endpoint prediction. BMC Med Inform Decis Mak.2020. 20(1). 255. doi: 10.1186/s12911-020-01262-3.

8. Li M., Yang T., He R., Li A., Dang W., Liu X., Chen M. The Value of Inflammatory Biomarkers in Differentiating Asthma-COPD Overlap from COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2020 Nov 20. 15. 3025-3037. doi: 10.2147/COPD.S273422.
9. Hughes G. Entropy (Basel). On the Binormal Predictive Receiver Operating Characteristic Curve for the Joint Assessment of Positive and Negative Predictive Values. 2020. May 26. 22(6). 593. doi: 10.3390/e22060593.
10. Brindisi G., De Vittori V., De Nola R., Di Mauro A., De Castro G., Baldassarre M. E., Cicinelli E., Cinicola B., Duse M., Zicari A. M. The Role of Nasal Nitric Oxide and Anterior Active Rhinomanometry in the Diagnosis of Allergic Rhinitis and Asthma: A Message for Pediatric Clinical Practice. *J Asthma Allergy.* 2021. 14. 265-274. doi: 10.2147/JAA.S275692.